



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 495/04, A61K 31/505 // (C07D 495/04, 333:00, 239:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/28325</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1999 (10.06.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07436</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1998 (19.11.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 52 952.6 28. November 1997 (28.11.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [DE/DE]; Bordenhergweg 17, D-64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, D-63322 Rödermark (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07436</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1998 (19.11.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 52 952.6 28. November 1997 (28.11.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [DE/DE]; Bordenhergweg 17, D-64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, D-63322 Rödermark (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07436</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1998 (19.11.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 52 952.6 28. November 1997 (28.11.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [DE/DE]; Bordenhergweg 17, D-64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, D-63322 Rödermark (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>			
<p>(54) Title: THIENOPYRIMIDINES</p> <p>(54) Bezeichnung: THIENOPYRIMIDINE</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <p>The invention relates to thienopyrimidines of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, X and n have the meanings given in claim 1, and to their physiologically compatible salts. Said thienopyrimidines and their salts display a phosphodiesterase V-inhibition and can be used for treating diseases of the cardiovascular system and for treating and/or as a therapy for disturbances in potency.</p> </div> <div style="flex: 1; text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> </div>				
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Thienopyrimidine der Formel (I), sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R¹, R², R³, R⁴, X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

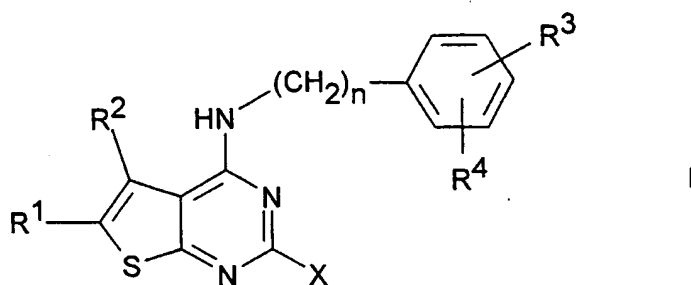
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Thienopyrimidine

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R^1 oder R^2 immer \neq H ist,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

20

R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,

25

X einfach durch R^7 substituiertes R^5 oder R^6 ,

R^5 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, oder

30

-C₆H₄-(CH₂)_m-,

R^6 Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

35

R^7 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 oder 2,
5 und
n 0, 1, 2 oder 3
10 bedeuten,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.
Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO
15 93/06104 bekannt.
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
20 von Arzneimitteln verwendet werden können.
Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei
guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besit-
zen.
25 Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phospho-
diesterase (PDE V).
Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B.
in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und *ibid.* 37, 2106 (1994) beschrieben.
30 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Metho-
den bestimmt werden, wie sie z.B in der WO 93/06104 beschrieben sind.
Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-
Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentra-
35 tion des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der En-
zymaktivität zu erreichen) bestimmt.

5 Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

10 Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektile Dysfunktion).

Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

15 Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

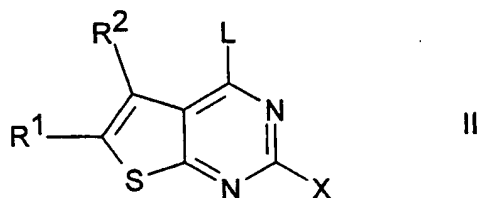
20 Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

25 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

35



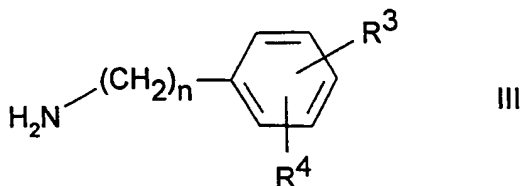
5

worin

R¹, R² und X die angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-
Gruppe bedeutet,

10

mit einer Verbindung der Formel III



15

worin

R³, R⁴ und n die angegebenen Bedeutungen haben,

20

umsetzt,

oder

25

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen
Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-
Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine
Cyangruppe umwandelt

30

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze
überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, L und
n die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht
ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

X bedeutet einen einfach durch R^7 substituierten R^5 oder R^6 -Rest.

R^5 bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-10, vorzugsweise 1-8 C-Atomen, wobei der Alkylrest vorzugsweise z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, lineares oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl bedeutet.

R^5 bedeutet ferner z.B. But-2-en-yl oder Hex-3-en-yl.

R^6 bedeutet Cycloalkylalkyl mit 6-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclohexylethyl, Cyclohexylpropyl oder Cyclohexylbutyl.

Von den Resten R^1 und R^2 steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R^1 und R^2 auch zusammen bevorzugt Propyl, Butyl oder Pentyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Die Reste R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkyl, wie z.B. Propyl, Butyl oder Pentyl, ferner

Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

5 Der Rest R^7 bedeutet vorzugsweise z.B. COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 oder CN .

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

10

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden

15 Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20	in Ia	X	durch COOH oder COOA substituiertes R^5 oder R^6 bedeuten;
	in Ib	R^1, R^2	jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R^1 oder R^2 immer $\neq \text{H}$ ist,
25		R^3 und R^4	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
		X	durch COOH oder COOA , substituiertes R^5 oder R^6 bedeuten;
30	in Ic	R^1, R^2	jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R^1 oder R^2 immer $\neq \text{H}$ ist,
		R^3, R^4	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
35		R^3 und R^4	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
		X	durch COOH oder COOA substituiertes R^5 oder R^6 ,

- n 1 oder 2 bedeuten;
- 5 in Id R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R^1 oder R^2 immer \neq H ist,
 R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
 R^3 und R^4 zusammen auch $-O-CH_2-O-$,
X einfach durch R^7 substituiertes R^5 ,
10 R^5 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, oder
 $-C_6H_4-CH_2-$,
 R^7 COOH oder COOA,
15 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 und
n 1 oder 2 bedeuten.
- 20 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von
25 an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
- 30 In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R^1, R^2, R^3, R^4, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.
- 35 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

5

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

10

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

15

Verbindungen der Formel II können z.B. durch Umsetzung mit POCl_3 aus Verbindungen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

20

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150° , vorzugsweise zwischen 20 und 100° .

25

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

30

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-

35

5 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-
glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide
wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylform-
amid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);
Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat
oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in ei-
nen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine
Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF
oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift wer-
den.

15 Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Car-
bonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden.
Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Car-
bonitrile.

20 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-
valenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-
men insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze
liefern.

25 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kali-
umhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere
Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammonium-
salz umgewandelt werden.

30 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in
Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanol-
amin.

35 Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehö-
rige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umset-
zung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lö-
sungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Um-

setzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbin-

dungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herzkreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen finden.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

10 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

15 1,9 g 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin] und 2,3 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in 20 ml N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 3-
20 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

25 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

30 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

35 mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

5 mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

10 mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

15 mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

20 mit 2-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

25 mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

30 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

35 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

5 mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester

3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

10 mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester

3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

15 mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester

3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

20 mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

25 mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

30 mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

35 mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

5 mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

10 mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

15 mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

20 mit 4-(4,6-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

25 mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

30 mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

35 mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

5 mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

10 mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

15 mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

20 mit 4-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

25 mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

30 mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

35 mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

5 mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

10 mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

15 mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

20 mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

25 mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

30 mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

35 mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

- 5 mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 10 mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 15 mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 20 mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

- 25 mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- 30 mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- 35 mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

5 mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

10 mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

15 mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

20 mit 7-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

25 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester

7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

30 mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester

7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

35

- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
5
- mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
10
- mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
15
- mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
20
- mit 7-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.
- 25 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
- mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-
essigsäuremethylester;
30
- mit 2-[4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-es-
sigsäuremethylester
2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester;
35

- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin
- 5 mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
- 2-[4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.
- 10 Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin
- mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
- 15 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;
- mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
- 20 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;
- mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
- 25 5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester;
- mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
- 30 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
- 35 5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Beispiel 2

- 2,2 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in 20 ml
5 Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 10 ml 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält man 2,0 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 229°.
- 10 Die ausgefallenen Kristalle werden in 30 ml Isopropanol gelöst und mit 0,5 g Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 1,35 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 135°.
- 15 Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:
- 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 25 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 30 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 35

- 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
- 5 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 10 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 15 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 20 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 25 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 30 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 35 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 142°;

- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 10 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 114°;
- 15 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 20 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;
- 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 25 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 30 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 165°; Ethanolaminsalz, F. 112°;
- 35

- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;
- 10 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;
- 15 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 20 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 25 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;
- 30 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 35

- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;
- 10 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 15 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 20 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 25 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 30 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 25 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 30 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 137°;
- 30 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 35 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

- 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 10 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl}-essigsäure;
- 15 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl}-essigsäure;
- 20 2-{4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl}-essigsäure;
- 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
- 25 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 133°;
- 5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 135°;
- 30 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 165°;
- 35 5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 162°.

Beispiel 3

- 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.
- Man überführt in wässriges Ammoniak, rührt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

Beispiel 4

- 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

Beispiel 5

- Analog zu den Beispielen 1 und 2 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

- 6-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-hexansäure, F. 165°;
- 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 150°;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

- 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
- 5 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 179°;
- 5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz F. 136°;
- 10 5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F.
118°;
- 15 2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, Ethanolaminsalz,
F. 119°;
- 20 2-[4-(4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, F. 214.

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

- 5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

- 10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

- 15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

- Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß
25 (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

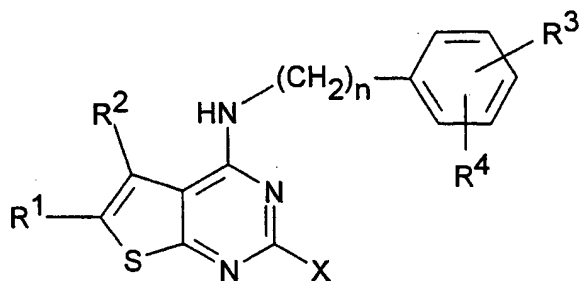
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R^1 oder R^2 immer \neq H ist,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

20

R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,

25

X einfach durch R^7 substituiertes R^5 oder R^6 ,

R^5 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen ersetzt sein können, oder -C₆H₄-(CH₂)_m-,

30

R^6 Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R^7 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

35

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 oder 2
5 und
n 0, 1, 2 oder 3
bedeuten,
10 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- 15 (a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- (b) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 20 (c) 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 25 (e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- (f) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 30 (g) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 35

- (h) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- (i) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure;
- (k) 5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

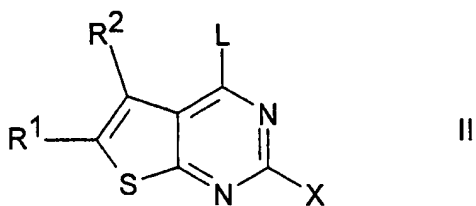
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

3. Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

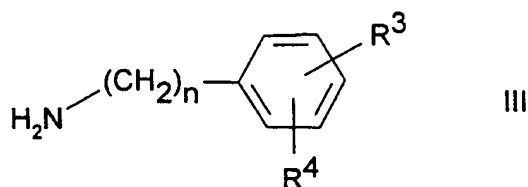


worin

R^1 , R^2 und X die angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



5

worin

R^3 , R^4 und n die angegebenen Bedeutungen haben,

10

umsetzt,

oder

15

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

20

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

25

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

30

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

35

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten des Herzkreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.
- 5 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 10 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D495/04 A61K31/505 //(C07D495/04,333:00,239:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DD 245 666 A (UNIV HALLE WITTENBERG) 13 May 1987 see abstract; claim see page 2; examples 1,2 see page 2 - page 6; tables II-IV ---	1,3,8,9
X	PECH, R. ET AL: "New thieno compounds. Part 12. Preparation of 4-amino substituted thieno'2,3-d!pyrimidin-2-ylacetic acid derivatives" PHARMAZIE (1992), 47(1), 20-1 CODEN: PHARAT;ISSN: 0031-7144, XP002101064 see page 21; table --- -/--	1,3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 1999

Date of mailing of the international search report

07/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07436

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22 December 1994 cited in the application see abstract; claim 1 see page 9, last paragraph - page 10, line 3 ---	1-9
Y	EP 0 728 759 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28 August 1996 see abstract; claims 1,10-13 see page 20; table 6 ---	1-9
P,X	WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 30 April 1998 see page 14; example 1 see page 24; example 2 see page 33 - page 37; example 3 see page 42; example 4 see abstract; claims see page 1 - page 3 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Interr 1st Application No

PCT/EP 98/07436

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DD 245666	A	13-05-1987	NONE	
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
			AU 676571 B	13-03-1997
			AU 6797394 A	03-01-1995
			CA 2163446 A,C	22-12-1994
			CN 1124926 A	19-06-1996
			CZ 9503242 A	17-07-1996
			DE 69408981 D	16-04-1998
			DE 69408981 T	02-07-1998
			DK 702555 T	06-04-1998
			EP 0702555 A	27-03-1996
			ES 2113656 T	01-05-1998
			FI 955911 A	08-12-1995
			GR 3026520 T	31-07-1998
			IL 109873 A	27-12-1998
			IL 121836 A	27-12-1998
			JP 9503996 T	22-04-1997
			NO 954757 A	24-11-1995
			NZ 266463 A	24-03-1997
			PL 311948 A	18-03-1996
			ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 0728759	A	28-08-1996	US 5869486 A	09-02-1999
			JP 8269060 A	15-10-1996
WO 9817668	A	30-04-1998	DE 19644228 A	30-04-1998
			AU 4945097 A	15-05-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07436

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D495/04 A61K31/505 //(C07D495/04,333:00,239:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DD 245 666 A (UNIV HALLE WITTENBERG) 13. Mai 1987 siehe Zusammenfassung; Anspruch siehe Seite 2; Beispiele 1,2 siehe Seite 2 - Seite 6; Tabellen II-IV ---	1,3,8,9
X	PECH, R. ET AL: "New thieno compounds. Part 12. Preparation of 4-amino substituted thieno'2,3-d!pyrimidin-2-ylacetic acid derivatives" PHARMAZIE (1992), 47(1), 20-1 CODEN: PHARAT;ISSN: 0031-7144, XP002101064 siehe Seite 21; Tabelle --- -/-	1,3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. April 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/05/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07436

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22. Dezember 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Anspruch 1 siehe Seite 9, letzter Absatz - Seite 10, Zeile 3 ----	1-9
Y	EP 0 728 759 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28. August 1996 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,10-13 siehe Seite 20; Tabelle 6 ----	1-9
P,X	WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 30. April 1998 siehe Seite 14; Beispiel 1 siehe Seite 24; Beispiel 2 siehe Seite 33 - Seite 37; Beispiel 3 siehe Seite 42; Beispiel 4 siehe Zusammenfassung; Ansprüche siehe Seite 1 - Seite 3 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07436

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DD 245666 A	13-05-1987	KEINE	
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T AU 676571 B AU 6797394 A CA 2163446 A,C CN 1124926 A CZ 9503242 A DE 69408981 D DE 69408981 T DK 702555 T EP 0702555 A ES 2113656 T FI 955911 A GR 3026520 T IL 109873 A IL 121836 A JP 9503996 T NO 954757 A NZ 266463 A PL 311948 A ZA 9404018 A	15-03-1998 13-03-1997 03-01-1995 22-12-1994 19-06-1996 17-07-1996 16-04-1998 02-07-1998 06-04-1998 27-03-1996 01-05-1998 08-12-1995 31-07-1998 27-12-1998 27-12-1998 22-04-1997 24-11-1995 24-03-1997 18-03-1996 08-12-1995
EP 0728759 A	28-08-1996	US 5869486 A JP 8269060 A	09-02-1999 15-10-1996
WO 9817668 A	30-04-1998	DE 19644228 A AU 4945097 A	30-04-1998 15-05-1998